

Вплив комплексного лікування на показники Т- та В-клітинного імунітету у пацієнтів з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту

О.Ю. Філіппова

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Контактна інформація

Філіппова Олександра Юріївна

к.мед.н., доцент кафедри внутрішньої медицини 2

49044, м. Дніпро

вул. Вернадського, 9 ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗУ»

Тел. (056) 756-95-29

E-mail: Filippova-dma@i.ua

Мета – оцінити вплив різних схем комплексного лікування на показники Т- та В-клітинного імунітету у хворих з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту за даними 6-місячного динамічного спостереження.

Матеріал і методи. Обстежено 100 хворих з неалкогольною жирною хворобою печінки (НАЖХП) в стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) у поєднанні з ожирінням (ОЖ) і патологією біліарного тракту (БТ). Контрольна група складалася з 30 практично здорових осіб. Показники Т- та В-клітинного імунітету вивчали за допомогою серологічних методів. Для оцінки ефективності різних схем лікування НАЖХП усі пацієнти були розділені на 3 групи методом адаптивної рандомізації. Хворим усіх груп протягом 6-ти місяців було призначено корекцію способу життя, зокрема: режиму харчування, фізичних навантажень, праці та відпочинку. Пацієнти 1 групи (n=34) отримували стандартне лікування протягом 30 днів. У пацієнтів 2 групи (n=33) стандартне лікування поєднували з використанням урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) протягом 30 днів у дозі 10-15 мг/кг/добу. У пацієнтів 3 групи (n=33) стандартне лікування та УДХК поєднували з використанням аргініну глутамату протягом 30 днів. Всі імунологічні обстеження проводили на початку і в кінці лікування у всіх хворих, а також через 6 місяців після лікування у 20 хворих в кожній з груп спостереження.

Результати та обговорення. Встановлено, що додавання УДХК в 2 групі або аргініну глутамату та УДХК в 3 групі до стандартного лікування, у хворих з НАСГ сполученим із ОЖ на тлі патології БТ, забезпечує нормалізацію показників клітинного імунітету та відновлення імунологічного гомеостазу. Найвищий рівень ефективності був встановлений у хворих 3 групи, де нормалізація імунних порушень була зареєстрована впродовж 6 місяців після лікування відносно усіх виявлених варіантів імунних порушень (крім І), із вірогідною різницею по відношенню до 1 групи (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). У

хворих 3 групи позитивна динаміка імунологічних показників в процесі лікування спостерігалася практично у всіх хворих, тобто у них мало місце або нормалізація, або активація імунорегуляторних процесів при наявності I варіанту порушень. Водночас, у хворих 1 і 2 груп, навпаки, після лікування зберігся імунодефіцит (III або IV варіанти імунорегуляції).

Висновки. Таким чином, в 3 групі після лікування значно зменшилась кількість хворих, які мали порушення імунного статусу, з 33 (100%) до 4 (12,1%) випадків через 30 днів після лікування та до 2 (10%) випадків через 6 місяців динамічного спостереження ($p < 0,001$ при всіх порівняннях), що статистично відрізняло цих хворих від 1 групи після динамічного спостереження ($p < 0,001$) та від 2 групи через 30 днів після лікування ($p < 0,05$).

Ключові слова: неалкогольний стеатогепатит, ожиріння, біліарний тракт, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, урсодезоксихолієва кислота, аргініну глютамат.

Робота виконана згідно з основним планом НДР ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» і є фрагментом НДР кафедри терапії, кардіології та сімейної медицини ФПО «Вивчення патогенетичних механізмів порушень функції гастродуоденальної зони та розробка на їх основі нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань шлунку, дванадцятипалої кишки, гепатобіліарної зони та кишечника» (Держреєстрація № 0103U003649) та кафедри внутрішньої медицини 2 «Фактори ризику серцево-судинних захворювань, субклінічний атеросклероз при коморбідній патології внутрішніх органів: удосконалення методів діагностики та лікування» (Держреєстрація № 0114U000930).

Поширеність неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) різко зросла паралельно із драматичним збільшенням в популяції частоти ожиріння (ОЖ) [2,4], і тепер є найбільш поширеною причиною захворювань печінки у західному світі [13-15]. У перебігу неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), як клінічної форми НАЖХП, домінуюче значення має процес прогресування захворювання. Повторні, а в деяких випадках безперервні загострення значною мірою зумовлені імунними порушеннями [6,11], тому однією з актуальних проблем є вивчення причин і механізмів прогресування НАСГ з дослідженням цієї категорії хворих в динаміці лікування. Баланс між регуляторними (Т-хелперами CD4+) і ефекторними (Т-супресорами CD8+)

клітинами впливає на патогенез різних імунозалежних захворювань печінки, у тому числі і НАСГ, особливо за умов його коморбідного перебігу на тлі ожиріння (ОЖ) і патології біліарного тракту (БТ). Клінічний досвід показує, що притаманні НАСГ порушення метаболічного гомеостазу сприяють також формуванню зсувів з боку імунологічних показників у цієї категорії хворих, що нерідко приводить до прогресування хронічного дифузного ураження печінки [6]. За нашими даними НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ досить часто поєднується зі значними зсувами з боку показників Т- та В-клітинного імунітету [11]. Тривалий дисбаланс показників клітинного імунітету у пацієнтів з коморбідним перебігом НАСГ свідчить не тільки про виникнення вторинного імунодефіциту, але й про виснаження імунних сил організму, що потребує призначення комплексних заходів лікування [1,15]. Одним з найбільш ефективних напрямків в лікуванні НАЖХП і патології БТ являється застосування препаратів УДХК, яка має кілька механізмів реалізації позитивного впливу на гепатобіліарну систему (ГБС) [1,5]. У нашому дослідженні ми звернули увагу на її імуномодуючі властивості. В поодиноких роботах показана ефективність лікування хворих з коморбідною патологією ГБС з використанням в комплексній терапії аргініну глютамату та його впливу на функціональний стан печінки, динаміку показників клітинного і гуморального імунітету та зменшення імунозапальної активації [3,10,12]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати особливості стану Т- та В-клітинної ланки імунітету у хворих з коморбідним перебігом НАСГ в динаміці стандартного лікування, а також приєднання препаратів урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) або аргініну глютамату та УДХК.

Мета – оцінити вплив різних схем комплексного лікування на показники Т- та В-клітинного імунітету у хворих з неалкогольним стеатогепатитом у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту за даними 6-місячного динамічного спостереження.

Матеріал і методи. Обстежено 100 хворих з неалкогольною жирковою хворобою печінки (НАЖХП) в стадії неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ)

у поєднанні з ОЖ і патологією БТ: хронічним некалькульозним холециститом, хронічним калькульозним холециститом та хворі після холецистектомії, у яких під час сонографічного або морфологічного дослідження біоптату печінки були виявлені ознаки стеатозу печінки. Серед хворих було 40 (40%) чоловіків та 60 (60%) жінок. Середній вік пацієнтів – $(51,5 \pm 1,11)$ року. Контрольна група складалася з 30 практично здорових осіб (ПЗО), порівняних за віком (середній вік – $49,4 \pm 2,52$ років) і статтю (8 чоловіків, 22 жінки) з пацієнтами основної групи ($p > 0,05$).

Діагноз НАСГ та патології БТ (хронічного некалькульозного холециститу, хронічного калькульозного холециститу, післяхолецистектомічного синдрому) встановлювали на підставі виявлення у хворих при ультразвуковому дослідженні органів черевної порожнини стеатозу печінки та його ступеня, помірної гепатомегалії, дифузного потовщення стінок жовчного міхура більше 3 мм і його деформації, наявності або відсутності конкрементів, біохімічних ознак цитолізу (гіпертрансаміназемія з переважним збільшенням вмісту аланінамінотрансферази, підвищенням величини співвідношення аланінамінотрансфераза/аспартатамінотрансфераза понад 1,0) і/або холестазу при негативних серологічних маркерах вірусного гепатиту В, С, D і аутоімунного гепатиту, відсутності зловживання алкоголем і прийому гепатотоксичних препаратів. Діагноз ожиріння встановлювали згідно з глобальними практичними рекомендаціями Всесвітньої Гастроентерологічної Організації 2013 р. WGO Global Guideline Obesity [16]. Індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою Кетле.

Показники Т- та В-клітинного імунітету вивчали за допомогою серологічних методів. Субпопуляційний склад лімфоцитів визначали за допомогою моноклональних антитіл фірми «Сорбент ТМ» до кластерів: CD3+ (Т-лімфоцити) методом непрямої імуофлюорисценції [7] та CD19+ (В-лімфоцити), CD4+ (Т-хелпери), CD8+ (Т-цитотоксичні лімфоцити) за допомогою лімфоцитотоксичного тесту (стандартний метод NIH США) [8,9].

Для оцінки ефективності різних схем лікування НАЖХП усі пацієнти були розділені на 3 групи методом адаптивної рандомізації (розподіл пацієнтів на групи спочатку рівноімовірно, потім – у групу з меншою чисельністю або рівноімовірно). Усі виділені групи були статистично порівняними за віком і статтю пацієнтів, ступенем активності НАСГ, ступенем ожиріння за ІМТ, супутньою патологією БТ ($p > 0,05$ при усіх порівняннях між групами). Хворим усіх груп незалежно від схеми лікування протягом 6-ти місяців було призначено корекцію способу життя, зокрема: режиму харчування, фізичних навантажень, праці та відпочинку. Пацієнти 1-ї групи ($n=34$) отримували стандартне лікування (метаболічні препарати з доведеною ефективністю L-карнітин, вітаміни групи В, міотропні спазмолітики) протягом 30 днів. У пацієнтів другої групи ($n=33$) стандартне лікування поєднували з використанням урсодезоксихолієвої кислоти (УДХК) протягом 30 днів у дозі 10-15 мг/кг/добу. У пацієнтів третьої групи ($n=33$) стандартне лікування та УДХК поєднували з використанням аргініну глутамату (у перші 5 днів – доведено крапельно по 5 мл 40% розчину з 200 мл фізіологічного розчину двічі на добу, наступні 20 днів пацієнти вживали таблетки аргініну глутамату (глутаргін по 0,75 г тричі на добу). Дослідження антропометричних показників проводилося до лікування, а також через 6 місяців після закінчення лікування у всіх пацієнтів. Всі біохімічні обстеження проводили на початку і в кінці лікування у всіх хворих, а також через 6 місяців після лікування у 20 хворих в кожній з груп спостереження.

Для статистичного аналізу даних використовували ліцензійну програму STATISTICA 6.1 (№ AGAR909E415822FA). Перевірка характеру розподілу кількісних ознак за критерієм Колмогорова-Смирнова з поправкою Лілієфорса показала, що в більшості випадків (понад 90%) гіпотеза про нормальний закон розподілу не була відхилена з $p > 0,05$, тому в роботі використовувалися параметричні методи статистики. Кількісні показники наведені у вигляді середнього значення та його стандартної похибки ($M \pm m$). Для порівняння середніх показників між підгрупами і в динаміці

використовували критерій Стюдента (t) для незалежних вибірок з урахуванням гомо- / гетерогенності дисперсій (за критерієм Фішера) і парний критерій Стюдента (T); для відносних показників – критерій Хі-квадрат Пірсона (χ^2) з поправкою Йетса.

Результати та обговорення. У хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ до початку лікування, захворювання перебігало на фоні зміни показників Т- та В-клітинного імунітету. Імунологічні зсуви в усіх групах хворих були однотиповими і характеризувалися Т-лімфопенією, зниженням кількості Т-хелперів/індукторів (CD4+), тоді, як кількість Т-супресорів/кілерів (CD8+) була збільшеною. Тому відмічалось зниження імунорегуляторного індексу CD4/CD8, що свідчило про наявність відносного супресорного варіанту вторинної імунологічної недостатності (таблиця 1).

Таблиця 1 – Показники клітинного імунітету у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту в динаміці лікування ($M \pm m$)

Показники	ПЗО, n=30	Групи	До лікування	Через 30 днів	Через 6 місяців (n=20)
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	5,34 $\pm 0,25$	1 (n=34)	4,98 \pm 0,19	5,16 \pm 0,16	4,96 \pm 0,17
		2 (n=33)	5,07 \pm 0,29	5,18 \pm 0,19	5,17 \pm 0,21
		3 (n=33)	5,01 \pm 0,18	5,37 \pm 0,16	5,38 \pm 0,14
Лімфоцити, %	28,70 $\pm 0,89$	1 (n=34)	28,74 \pm 1,53	27,59 \pm 1,56	27,70 \pm 1,81
		2 (n=33)	26,12 \pm 1,53	28,85 \pm 1,30	28,60 \pm 1,70
		3 (n=33)	25,82 \pm 1,40	28,79 \pm 0,80	28,85 \pm 1,01
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	1,673 $\pm 0,079$	1 (n=34)	1,353 \pm 0,09##	1,403 \pm 0,095#	1,322 \pm 0,078##
		2 (n=33)	1,399 \pm 0,104#	1,588 \pm 0,076	1,620 \pm 0,047****
		3 (n=33)	1,275 \pm 0,069###	1,594 \pm 0,052***	1,743 \pm 0,053****
Т-лімфоцити CD3+, %	50,63 $\pm 0,85$	1 (n=34)	39,24 \pm 1,71###	45,53 \pm 1,62***##	43,90 \pm 1,40****
		2 (n=33)	39,06 \pm 1,31###	51,36 \pm 1,23****	50,85 \pm 2,03****
		3 (n=33)	39,61 \pm 1,19###	52,70 \pm 0,48****	51,05 \pm 0,73****
Т-лімфоцити CD3+, $10^9/\text{л}$	0,819 $\pm 0,051$	1 (n=34)	0,596 \pm 0,069#	0,772 \pm 0,072	0,643 \pm 0,059#
		2 (n=33)	0,554 \pm 0,035###	0,967 \pm 0,062****	0,936 \pm 0,091****
		3 (n=33)	0,550 \pm 0,034###	0,926 \pm 0,030****	0,927 \pm 0,066****
В-лімфоцити CD19+, %	14,27 $\pm 0,58$	1 (n=34)	22,82 \pm 1,49###	22,56 \pm 1,18###	22,95 \pm 1,47###
		2 (n=33)	23,70 \pm 1,43###	20,30 \pm 0,81****	20,20 \pm 0,79****
		3 (n=33)	28,09 \pm 1,13####	21,36 \pm 0,88****	19,85 \pm 0,70****
В-лімфоцити CD19+,	0,254 $\pm 0,013$	1 (n=34)	0,334 \pm 0,028##	0,310 \pm 0,023#	0,302 \pm 0,019#
		2 (n=33)	0,346 \pm 0,034##	0,342 \pm 0,022##	0,329 \pm 0,031#

10 ⁹ /л		3 (n=33)	0,388±0,020###	0,345±0,021###	0,304±0,023***#
Т-хелпери CD4+, %	37,83 ±0,55	1 (n=34)	25,09±0,95###	27,74±1,07###	27,75±1,25###
		2 (n=33)	27,39±1,09###	32,28±0,79***####	32,3±1,26***####
		3 (n=33)	25,76±0,91###	33,3±1,05***####	33,1±1,37***####
Т-хелпери CD4+, 10 ⁹ /л	0,564 ±0,036	1 (n=34)	0,352±0,029###	0,377±0,025###	0,35±0,033###
		2 (n=33)	0,412±0,037##	0,470±0,025###	0,493±0,029***
		3 (n=33)	0,325±0,022###¶	0,45±0,026***###	0,518±0,046***####
Т-супресори CD8+, %	18,07 ±0,60	1 (n=34)	21,41±1,29#	21,50±1,21#	22,0±1,28#
		2 (n=33)	21,64±1,23#	18,42±0,62**	18,20±0,67**
		3 (n=33)	22,52±1,37##	18,76±0,61**	18,55±0,79**
Т-супресори CD8+, 10 ⁹ /л	0,320 ±0,019	1 (n=34)	0,322±0,032	0,297±0,018	0,284±0,021
		2 (n=33)	0,319±0,034	0,309±0,020	0,316±0,020
		3 (n=33)	0,308±0,022	0,326±0,021	0,319±0,026
Т/В CD3/CD19	2,69 ±0,18	1 (n=34)	2,11±0,21#	2,20±0,14#	2,13±0,17#
		2 (n=33)	1,89±0,14###	2,62±0,11***	2,67±0,17***
		3 (n=33)	1,52±0,10####¶	2,57±0,11***	2,61±0,11***
Тх/Тс CD4/CD8	2,01 ±0,08	1 (n=34)	1,42±0,12###	1,39±0,09###	1,39±0,11###
		2 (n=33)	1,44±0,11###	1,79±0,06***##	1,81±0,07***
		3 (n=33)	1,32±0,10###	1,82±0,07***####	1,83±0,09***####

Примітка. * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001 порівняно з рівнем до лікування; # – p<0,05; ## – p<0,01; ### – p<0,001 порівняно з групою ПЗО; " – p<0,05; "" – p<0,01; """" – p<0,001 порівняно з 1 групою хворих; ¶ – p<0,05; ¶¶ – p<0,01 порівняно з 2 групою хворих.

Поряд з Т-лімфопенією у обстежених хворих відмічалось суттєве зниження показника CD3+ на тлі значної активації В-лімфоцитів (CD19+) та зниження імунорегуляторного індексу CD3/CD19.

При повторному вивченні показників клітинного імунітету було встановлено, що в 2 та 3 групі хворих з НАСГ, сполученим з ОЖ, на тлі патології БТ, які лікувалися за допомогою приєднання до стандартної терапії УДХК або комбінації УДХК та глутаргіну, мала місце їхня чітка позитивна динаміка, спрямована на відновлення імунологічного гомеостазу. Дійсно, з таблиці 1 видно, що після завершення лікування в 2 і 3 групах хворих з НАСГ повністю нормалізувалася кількість CD3+-клітин (загальна популяція Т-лімфоцитів), зменшились В-лімфоцити, майже повністю нормалізувалося число Т-хелперів/індукторів (CD4+), відновились Т-супресори/кілери (CD8+) та збільшилися імунорегуляторні індекси CD4/CD8 та CD3/CD19, що

свідчило про ліквідацію вторинного імунodefіциту. У 1 групі також мала місце позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак менше виражена, ніж в 2 та 3 групах. Тому у хворих 1 групи зберігалися вірогідні зсуви показників клітинного імунітету, як відносно ПЗО, так і відносно аналогічних показників у хворих інших груп.

Повне відновлення абсолютної кількості лімфоцитів спостерігалось лише у хворих 3 групи через 6 місяців динамічного спостереження зі значним збільшенням у 1,4 рази відносно значень до лікування та у 1,3 рази відносно показників пацієнтів 1 групи ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Нормалізація відносного та абсолютного рівня Т-лімфоцитів CD3+ через 6 місяців лікування також була приблизно однаковою в 2 та 3 групах спостереження зі збільшенням відносного рівня у 1,3 рази щодо значень до лікування та вірогідною відмінністю від показників 1 групи ($p < 0,001$ при всіх порівняннях). Зменшення відносного рівня В-лімфоцитів було найбільш вираженим у хворих 3 групи – вже через 30 днів після лікування показник зменшився у 1,3 рази, а через 6 місяців у 1,4 рази в порівнянні з аналогічними показниками до лікування ($p < 0,001$). У хворих з 2 групи також відбулось вірогідне зниження відносних показників В-лімфоцитів у 1,2 рази через 30 днів та 6 місяців після лікування ($p < 0,05$).

Аналогічний напрямок змін ми спостерігали при розгляді відносних та абсолютних показників Т-хелперів, які збільшилися у 1,2 рази за рівнем відносних показників у хворих 2 групи протягом всього динамічного спостереження порівняно з початком лікування ($p < 0,01$) та відносно аналогічних значень хворих 1 групи ($p < 0,01$). В 3 групі відносні значення CD4+ хелперів збільшилися у 1,3 рази відносно вихідних показників ($p < 0,001$) та аналогічних значень хворих 1 групи через 30 днів ($p < 0,001$) та 6 місяців після лікування ($p < 0,01$). Протилежний напрямок змін був при розгляді відносних показників Т-супресорів, які вірогідно зменшилися у 1,2 рази і досягли рівня нормальних значень в 2 та 3 групі через 6 місяців після лікування в порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$). Відносний

рівень CD8+ у хворих цих груп також статистично відрізнявся від аналогічних показників хворих 1 групи ($p < 0,05$).

Імунорегуляторні індекси за показниками CD3/CD19 в 2 та 3 групах спостереження збільшилися у 1,4 та 1,7 рази відповідно, відносно значень до лікування ($p < 0,001$) з повною нормалізацією вже через 30 днів після лікування, зберігалися на цьому рівні протягом всього динамічного спостереження та вірогідно перевищували аналогічні показники хворих 1 групи ($p < 0,05$). Аналогічні зміни, на протязі всього динамічного спостереження, спостерігалися відносно індексу CD4/CD8, значення якого збільшилось у 1,3 і 1,4 рази, практично до повної нормалізації в 2 та 3 групах відповідно, в порівнянні з рівнем до лікування (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$) та в 1,3 рази перевищувало відповідні показники у пацієнтів 1 групи ($p < 0,01$).

Отже, встановлено, що приєднання УДХК в 2 групі або глютаргіну та УДХК в 3 групі до стандартного лікування у хворих з НАСГ, сполученим із ОЖ, на тлі патології БТ, забезпечує нормалізацію показників клітинного імунітету та відновлення імунологічного гомеостазу. Враховуючи, що виявлені відхилення вивчених імунологічних показників у хворих мають різноспрямований характер (як збільшення, так і зменшення), використання статистичного аналізу середніх значень не дозволило виявити переваги одного з трьох вивчених варіантів диференційованого лікування на динаміку імунологічних показників. Тому в подальшому для проведення такого аналізу використовувався запропонований нами підхід до індивідуальної оцінки імунного статусу (ІС) з урахуванням збалансованості ефекторних (В-клітин) і регуляторних (Т-хелперів і Т-супресорів) ланок імунітету (таблиця 2). Це дозволило нам виявити у обстежених хворих з коморбідною патологією 4 варіанти порушень ІС, які в кожному клінічному випадку виявлялися окремо, або в сполученні з іншими варіантами: I варіант характеризувався помірною Т-лімфопенією при збереженому балансі регуляторних Т-лімфоцитів; II варіант – активацією В-клітинної та/або Т-супресорної ланок імунітету; III варіант – дефіцитом В-клітин або

регуляторних субпопуляцій Т-клітин; IV варіант проявлявся суттєвим дефіцитом В- та Т-клітинної ланок (Т-хелперів та Т-супресорів) по типу вторинного імунодефіциту. Згідно даних таблиці 2, до лікування у хворих 1 та 2 груп була приблизно однакова кількість усіх варіантів порушення ІС. Водночас, у пацієнтів 3 групи спостерігалася найбільша кількість, особливо І варіанту порушень ІС, в порівнянні з 1 групою ($p<0,05$) та II варіанту в співставленні з хворими 1 групи ($p<0,01$) та 2 групи ($p<0,05$).

Після проведення лікування через 30 днів та протягом всього динамічного спостереження фіксувалося значне зменшення I-IV варіантів порушення ІС, яке було різним в усіх групах спостереження. Ретельний аналіз динаміки показників в кожному конкретному випадку дозволяє дійти висновку про переваги лікування хворих 3 групи у порівнянні з 1 і 2 групами. Найвищий рівень ефективності був встановлений у хворих 3 групи, де нормалізація імунних порушень була зареєстрована впродовж 6 місяців після лікування відносно усіх вищезазначених варіантів (крім I), із вірогідною різницею по відношенню до 1 групи (від $p<0,05$ до $p<0,001$).

Таблиця 2 - Динаміка варіантів порушення імунного статусу у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту в залежності від комплексу лікування (абс./ %)

Групи хворих	Варіанти порушень імунного статусу											
	до лікування				після лікування через 30 днів				після лікування через 6 місяців (n=20 у кожній групі)			
	Всього	I	II	III	Всього	I	II	III	Всього	I	II	III
1 група (n=34)	33/97,1	23/67,6	18/52,9	12/35,3	24/70,6 **	11/32,4 **	15/44,1	11/32,4	16/80 *	9/45	12/60	5/25
2 група (n=33)	33/100	24/72,7	20/60,6	13/39,4	11/33,3 *****	4/12,1 *****	5/15,2 *****	4/12,1 **	5/25 *****	3/15 *****	3/15 *****	2/10 *
3 група (n=33)	33/100	29/87,9 "	28/84,8 ""	14/42,4	4/12,1 *****	3/9,1 *****	4/12,1 *****	— *****	2/10 *****	2/10 *****	— *****	— *****
Всього	99	76	66	39	39	18	24	15	23	14	15	7

пору- шень ІС												
------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ порівняно з рівнем до лікування; " – $p < 0,05$; "" – $p < 0,01$; """" – $p < 0,001$ порівняно з 1 групою хворих; ¶ – $p < 0,05$ порівняно з 2 групою хворих.

Слід зазначити, що у пацієнтів 3 групи після лікування дефіцит імунорегуляції (III або IV варіанти порушень імунного статусу) не спостерігався зовсім ($p < 0,001$), II варіант порушення ІС через 30 днів значно зменшився з 84,8% до 12,1% ($p < 0,001$) і не відзначався в жодному випадку після 6-ти місяців динамічного спостереження. Позитивна динаміка змін імунного статусу в 3 групі встановлена по відношенню до I варіанту, кількість якого значно зменшилась з 29 (87,9%) до 3 (9,1%) випадків вже через 30 днів після лікування та до 2 (10%) випадків через 6 місяців після лікування ($p < 0,001$ при всіх порівняннях), що статистично відрізняло цих хворих від аналогічних значень пацієнтів 1 групи ($p < 0,05$). Таким чином, в 3 групі після лікування істотно зменшилась кількість хворих, які мали порушення ІС, з 33 (100%) до 4 (12,1%) випадків через 30 днів після лікування та до 2 (10%) випадків через 6 місяців динамічного спостереження ($p < 0,001$ при всіх порівняннях), що статистично відрізняло цих хворих від 1 групи впродовж всього періоду динамічного спостереження ($p < 0,001$) та від 2 групи через 30 днів після лікування ($p < 0,05$).

Аналіз варіантів порушення ІС хворих 2 групи показав, що темпи нормалізації порушень були також значними, але поступалися варіантам відновлення ІС у хворих 3 групи. Так, імунодефіцит (III-IV варіанти порушень) виявлявся більш, ніж утричі рідше через 30 днів після лікування – у 4 (12,1%) випадках ($p < 0,05$), а через 6 місяців у 2 (10%) випадках. I та II варіанти порушень ІС у хворих 2 групи спостерігалися з однаковою частотою через 6 місяців після лікування (15% випадків), що статистично їх відрізняло від аналогічних показників 1 групи по I варіанту ($p < 0,05$) та II варіанту порушень ІС ($p < 0,01$). Таким чином, у хворих 2 групи порушення ІС через 30

днів після лікування виявлялися в 33,3% випадків, а через 6 місяців динамічного спостереження – в 25%, що в 2,1 і 3,2 рази, відповідно, було менше за аналогічні показники у пацієнтів 1 групи ($p < 0,01$ і $p < 0,001$).

Найменший рівень ефективності проведеного лікування був встановлений у хворих 1 групи, де впродовж всього динамічного спостереження значно зменшилась, але виявлялася найбільша кількість варіантів порушення ІС: III-IV – у 5 (25%) випадків, II варіанту – у 12 (60%) випадків та I варіанту – у 9 (45%) випадків. Таким чином, загальна кількість хворих 1 групи з порушеннями ІС складала – 16 (80%) випадків.

Результати наших досліджень свідчать, що проведений ретельний аналіз динаміки показників у кожному конкретному випадку дозволив говорити про переваги лікування хворих 3 групи у порівнянні з 1 і 2 групою. Так, у хворих 3 групи позитивна динаміка імунологічних показників в процесі лікування спостерігалася практично у всіх хворих, тобто у них мало місце або нормалізація, або активація імунорегуляторних процесів при наявності I варіанту порушень. Водночас, у хворих 1 і 2 груп, навпаки, після лікування зберігся імунодефіцит (III або IV варіанти імунорегуляції). Нормалізація вивчених імунологічних показників у хворих 1 і 2 груп відзначена значно рідше: порушення ІС впродовж 6 місяців після лікування зберігалися у 16 (80%) хворих 1 групи, у 5 (25%) – 2 групи і лише у 2 (10%) пацієнтів 3 групи.

Таким чином, додаткове включення препаратів УДХК та аргініну глютамату в лікування хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ потенціює імуномодельюючу дію комплексної терапії.

Висновки. Встановлено, що додавання УДХК в 2 групі або глутаргіну та УДХК в 3 групі до стандартного лікування у хворих з НАСГ, сполученим із ОЖ, на тлі патології БТ, забезпечує нормалізацію показників клітинного імунітету та відновлення імунологічного гомеостазу. Найвищий рівень ефективності був встановлений у хворих 3 групи, де нормалізація імунних порушень була зареєстрована впродовж 6 місяців після лікування відносно

усіх вищезазначених варіантів ІС (крім І), із вірогідною різницею по відношенню до 1 групи (від $p < 0,05$ до $p < 0,001$). Таким чином, в 3 групі після лікування значно зменшилась кількість хворих, які мали порушення ІС з 33 (100%) до 4 (12,1%) випадків через 30 днів після лікування та до 2 (10%) випадків через 6 місяців динамічного спостереження ($p < 0,001$ при всіх порівняннях), що статистично відрізняло цих хворих від 1 групи після динамічного спостереження ($p < 0,001$) та 2 групи через 30 днів після лікування ($p < 0,05$).

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні динаміки показників гуморального імунітету та активованих рецепторів на лімфоцитах у хворих з НАСГ у поєднанні з ОЖ і патологією БТ під впливом диференційованого лікування.

Література.

1. Балан У.В. Показники ліпопероксидації, ендотоксемії, цитокінового профілю та рівня мікроелементів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит під впливом лікування глутаргіном, урсохолом та роксилідом / У.В. Балан // Клінічна медицина. – 2009. - №1, Т.13. – С.18-22.
2. Бокова Т.А. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом / Т.А. Бокова, Н.И. Урсова // Врач. – 2011. – № 1. – С.56–58.
3. Вірстюк Н.Г. Вплив глутаргіну на функціональний стан печінки у хворих з хронічною серцевою недостатністю /Н. Г. Вірстюк, О. Є. Черкашина // Галицький лікар. вісн.. -Івано-Франків. – 2015. - №4, Т.22. - С.21-23.
4. Драпкина О.М. Роль ожирения в развитии артериальной гипертензии и неалкогольной жировой болезни печени / О.М. Драпкина, И.Р.Попова // Український медичний часопис. – 2013. – №2. – С.125-128.

5. Журавлева Л. В. Применение урсодезоксихолевой кислоты во внутренней медицине / Л. В. Журавлева, Е.М. Кривоносова, Н.А. Лопина // Практикуючий лікар. – 2014. – № 4. – С.25-32.

6. Ивашкин В.Т. Иммунная система и повреждение печени при хронических гепатитах В и С/ В.Т. Ивашкин // Рос.журн. гастроэнтерол. гепатол. колопроктол. – 2009. –Т19, №6. – С.4 -10

7. Иммунология. Методы исследований / Под редакцией И. Лефковитса, Б. Перниса – М.: Мир, 1983. – С. 188-212.

8. Лимфоцитотоксический тест как метод идентификации субпопуляций Т-лимфоцитов моноклональными антителами / А.М. Сочнер, И.Е. Бельченко, А.М.Бурштейн [и др.] // Лаб.дело. – 1989. – № 3. – С. 29 – 32.

9. Оценка иммунного статуса человека при массовых исследованиях : методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения / Р.В. Петров, Р.М. Хаитов, В.В. Пинегин [и др.] // Иммунология. – 1992. – № 6. – С. 51–63.

10. Патогенетичне обґрунтування використання метаболічно активного засобу L-аргініну-L-глутамат при неалкогольній жировій хворобі печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом /О.Я. Бабак, Г.Д. Фадєєнко, В.М. Фролов, О.В. Круглова // Ліки України. – 2013. – №2(168) С.29-33.

11. Степанов Ю.М. Особливості змін показників Т- та В-клітинного імунітету залежно від індексу маси тіла у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки у поєднанні з ожирінням і патологією біліарного тракту / Ю.М. Степанов, О.Ю. Філіппова // Український терапевтичний журнал. – 2016. – №4. – С.46-54.

12. Черкашина О. Є. Зміни функціонального стану печінки у хворих на гіпертонічну хворобу, ускладнену хронічною серцевою недостатністю, на тлі неалкогольного стеатогепатиту : автореферат дис. ... канд. мед. наук : 14.01.02 - внутрішні хвороби / О. Є. Черкашина ; Івано-Франків. нац. мед. ун-т МОЗ України. - Івано-Франківськ, 2016. - 20 с.

13. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications / K. Cusi // Gastroenterology.– 2012. – V.142. – P.711-725.
14. Dietrich P. Non-alcoholic fatty liver disease, obesity and the metabolic syndrome / P. Dietrich, C. Hellerbrand // Best Pract Res Clin Gastroenterol. – 2014. – Vol.28(4). – P.637-653.
15. Immune and metabolic disorders in obese patients with hepatic steatosis and hypertension associate with PPAR-GAMMA2 PRO12ALA and ACE I/D genes' polymorphisms / A. Sydorchuk, T. Boychuk, R. Sydorchuk, L. Sydorchuk [et.al.] // United European Gastroenterology Journal. – 2015. – Vol.3. – Supp.1. – A.59.
16. Obesity World Gastroenterology Organisation Global Guideline / James Toouli, Michael Fried, Aamir Ghafoor Khan // 2009. – 42p. <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-russian-2009.pdf>

А.Ю. Филиппова

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МОЗ Украины»

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ Т - И В-КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНЫМ СТЕАТОГЕПАТИТОМ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ И ПАТОЛОГИЕЙ БИЛИАРНОГО ТРАКТА

Цель – оценить влияние различных схем комплексного лечения на показатели Т - и В-клеточного иммунитета у больных с неалкогольным стеатогепатитом в сочетании с ожирением и патологией билиарного тракта по данным 6-месячного динамического наблюдения.

Материал и методы. Обследовано 100 больных с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) в стадии неалкогольного стеатогепатита (НАСГ) в сочетании с ожирением (ОЖ) и патологией билиарного тракта (БТ). Контрольная группа состояла из 30 практически здоровых лиц. Показатели Т

- и В-клеточного иммунитета изучали с помощью серологических методов. Для оценки эффективности различных схем лечения НАЖБП все пациенты были разделены на 3 группы методом адаптивной рандомизации. Больным всех групп в течение 6-ти месяцев было назначено коррекцию образа жизни: режима питания, физических нагрузок, труда и отдыха. Пациенты 1 группы (n=34) получали стандартное лечение в течение 30 дней. У пациентов 2 группы (n=33) стандартное лечение сочетали с использованием урсодезоксихолиевой кислоты (УДХК) в течение 30 дней в дозе 10-15 мг/кг/сутки. У пациентов 3 группы (n=33) стандартное лечение и УДХК сочетали с использованием аргинина глутамата в течение 30 дней. Все иммунологические обследования проводили в начале и в конце лечения у всех больных, а также через 6 месяцев после лечения у 20 больных в каждой из групп наблюдения.

Результаты и обсуждение. Установлено, что добавление УДХК во 2 группе или аргинина глутамата и УДХК в 3 группе к стандартному лечению у больных с НАСГ в сочетании с ОЖ и патологией БТ, обеспечивает нормализацию показателей клеточного иммунитета и восстановление иммунологического гомеостаза. Наивысший уровень эффективности был установлен у больных 3 группы, где нормализация иммунных нарушений была зарегистрирована в течение 6 месяцев после лечения относительно всех выявленных вариантов иммунных нарушений (кроме I), с достоверной разницей по отношению к 1 группе (от $p < 0,05$ до $p < 0,001$). У больных 3 группы положительная динамика иммунологических показателей в процессе лечения наблюдалась практически у всех больных, то есть у них была или нормализация или активация иммунорегуляторных процессов при наличии I варианта нарушений. Вместе с тем, у больных 1 и 2 групп, наоборот, после лечения сохранился иммунодефицит (III или IV варианты иммунорегуляции).

Выводы. Таким образом, в 3 группе после лечения значительно уменьшилось количество больных, которые имели нарушения иммунного статуса, с 33 (100%) до 4 (12,1%) случаев через 30 дней после лечения и до 2

(10%) случаев через 6 месяцев динамического наблюдения ($p < 0,001$ при всех сравнениях), что статистически отличало этих больных от 1 группы после динамического наблюдения ($p < 0,001$) и от 2 группы через 30 дней после лечения ($p < 0,05$).

Ключевые слова: неалкогольный стеатогепатит, ожирение, билиарный тракт, Т-лимфоциты, В-лимфоциты, урсодезоксихолиевая кислота, аргинина глутамат.

A.Yu. Filippova

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

THE INFLUENCE OF COMPLEX TREATMENT ON THE INDEXES OF T- AND B-CELL IMMUNITY IN PATIENTS WITH NONALCOHOLIC STEATOHEPATITIS COMBINED WITH OBESITY AND PATHOLOGY OF THE BILIARY TRACT

The aim was to evaluate the influence of different schemes of complex treatment on the indexes of T - and B-cell immunity in patients with nonalcoholic steatohepatitis combined with obesity and pathology of the biliary tract according to 6-month followup.

Materials and methods. The study involved 100 patients with nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) in the stage of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) associated with obesity (OB) and pathology of the biliary tract (BT). The control group consisted of 30 practically healthy persons. Indices of T - and B-cell immunity was studied using serological methods. To assess the effectiveness of different treatment NAFLD all patients were divided into 3 groups by the method of adaptive randomization. Patients of all groups for 6-months was assigned to the correction of lifestyle: diet, exercise, work and rest. Patients of the 1st group (n=34) received standard treatment for 30 days. Patients of the 2nd group (n=33) were prescribed standard treatment combined with the use of ursodeoxycholic acid (UDCA) for 30 days at a dose of 10-15 mg/kg/day. Patients of the 3rd group (n=33) received standard treatment and UDCA combined with the use of arginine

glutamate for 30 days. All immunological tests were performed at the beginning and at the end of treatment in all patients and 6 months after treatment in 20 patients in each group of observation.

Results and Discussion. The addition of UDCA in the 2nd group or arginine glutamate and UDCA in the 3rd group to standard treatment in patients with NASH combined with obesity and pathology of B- and T- cell immunity provides the normalization of indicators of cellular immunity and restoring immunological homeostasis. The highest level of effectiveness was established in patients of the 3rd groups, where normalization of immune disorders were registered within 6 months after treatment in all identified options for immune disorders (excluding I), with a significant difference relative to group 1 ($p < 0.05$ to $p < 0.001$). Positive dynamics of immunological parameters during treatment was observed in almost all patients of the 3rd groups, normalization or activation of immunoregulatory processes in the presence of the first variant of the violations was established. However, on the contrary, in patients of the 1st and 2nd groups after treatment remained immunodeficiency (III or IV variants of immune regulation).

Conclusions. Thus, in the 3rd group after treatment significantly was reduced the number of patients who had immune status, 33 (100%) to 4 (12,1%) cases after 30 days of treatment and 2 (10%) cases after 6 months follow-up ($p < 0.001$ for all comparisons), which is statistically different from those of patients from the 1st group after follow-up ($p < 0.001$) and from the 2nd group after 30 days of treatment ($p < 0.05$).

Key words: non-alcoholic steatohepatitis, obesity, biliary tract, T-lymphocytes, B-lymphocytes, ursodeoxycholic acid, arginine glutamate.